

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application of
Francis Barth, et al.

Examiner: Cho, Jennifer Y.
Group Art Unit.: 1621

Serial No.: **10/511,040**

Filed: **July 11, 2005**

Title: **Terphenyl Derivatives, Preparation
Thereof, Compositions Containing Same**

CERTIFICATE OF MAILING (37 CFR 1.8a)

I hereby certify that this paper (along with any referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the United States Postal Service on the date shown below with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to the: Commissioner for Patents, P. O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

Date of Deposit August 31, 2007

Brian Pritchett
(Type or print name of person mailing paper)

Brian Pritchett
(Signature of person mailing paper)

Commissioner for Patents
P. O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

**SUBMISSION AND REQUEST FOR ENTRY
OF PRIORITY PAPERS 37 C.F.R. § 1.55(a)**

Applicants submit herewith a certified copy of the France application, 0204567, filed on April 11, 2002, along with a certified English translation thereof, which includes a statement that it is a true translation into the English language as required under 37 CFR 1.55 (also see MPEP § 201.15), for which priority is claimed in the above-identified application.

This submission and request for entry is being made to satisfy the requirements under 35 U.S.C. § 119. Please note that no fees are associated with the entry of the priority documents since they are being timely submitted prior to the date the issue fee is due.

Respectfully submitted,

August 31, 2007

Balaram Gupta

Balaram Gupta, Reg. No. 40,009
Attorney/Agent for Applicant

sanofi-aventis U.S. Inc.
U.S. Patent Operations
Route #202-206 / P.O. Box 6800
Bridgewater, New Jersey 08807-0800
Telephone (908) 231-3364
Telefax (908) 231-2626



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 15 NOV. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Martine PLANCHE', is enclosed within a decorative oval border.

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W /260899

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU 11 AVR. 2002 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		Réervé à l'INPI 0204567 11 AVR. 2002	
Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> SSL0080/AMS/FR/REX			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		<input checked="" type="checkbox"/> Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° N°	Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		N°	Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dérivés de terphényle, leur préparation, les compositions pharmaceutiques en contenant.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		<input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »	
Nom ou dénomination sociale		SANOFI-SYNTHELABO	
Prénoms			
Forme juridique		S.A.	
N° SIREN		
Code APE-NAF		. . .	
Adresse	Rue	174, Avenue de France	
	Code postal et ville	75013	PARIS
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		04 67 10 64 16	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		04 67 10 68 89	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES	Réervé à l'INPI
DATE	11 AVR. 2002
LIEU	99 0204567
N° D'ENREGISTREMENT	
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

DB 540 W /260899

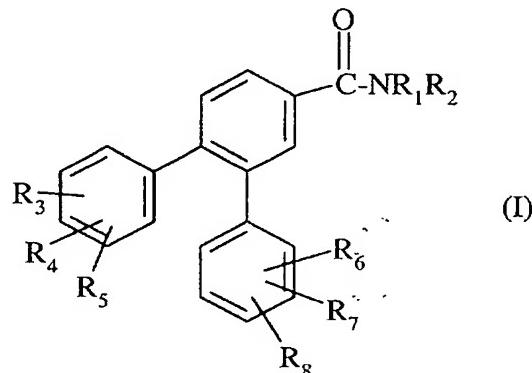
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		
6 MANDATAIRE		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		PG.9395
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		
7 INVENTEUR (S)		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)
Établissement immédiat ou établissement différé		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques
		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (<i>joindre un avis de non-imposition</i>) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (<i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i>)
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
Anne-Marie SEGRETAIN (PG.9395)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 

La présente invention se rapporte à des dérivés de terphényle, à leur préparation et à des compositions pharmaceutiques les contenant.

Ainsi, la présente invention a pour objet des composés de formule :

5

10



dans laquelle :

15

- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle ;
 - R_2 représente un groupe NR_9R_{10} ou un radical carbocyclique non aromatique en C_3-C_{12} , non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;
 - R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alcoxy ou trifluorométhyle ;
 - R_9 et R_{10} ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C_1-C_6)alkyle ;
- ainsi que leurs sels, leur solvats et leurs hydrates.

25

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

30

Par groupe (C_1-C_6)alkyle, on entend un radical linéaire ou ramifié, tel que, en particulier : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, n-pentyle, isopentyle, n-hexyle, isohexyle, le groupe méthyle étant préféré.

35

Par groupe (C_1-C_6)alcoxy, on entend un radical linéaire ou ramifié contenant 1 à 6 atomes de carbone, le groupe méthoxy étant préféré.

Par atome d'halogène, on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode; les atomes de fluor, chlore ou brôme étant préférés.

Les radicaux carbocycliques non aromatiques en C₃-C₁₂ comprennent les radicaux mono ou polycycliques, condensés ou pontés. Les radicaux monocycliques incluent les cycloalkyles par exemple cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle ; le cyclohexyle et le cyclopentyle étant préférés. Les radicaux di- ou tricycliques condensés, pontés ou spiraniques, incluent par exemple les radicaux norbornyle, bornyle, isobornyle, noradamantyle, adamantyle, spiro[5.5]undécanyle, bicyclo[2.2.1]heptanyle ; le spiro[5.5]undécanyle et le bicyclo[2.2.1]heptanyle étant préférés.

Par radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome tel que O ou N, on entend des radicaux tel que morpholin-4-yle, pipéridin-1-yle, pipérazin-1-yle, pyrrolidin-1-yle, 3,6-dihydro-pyridin-1-yle, les radicaux pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle et morpholin-4-yle étant préférés.

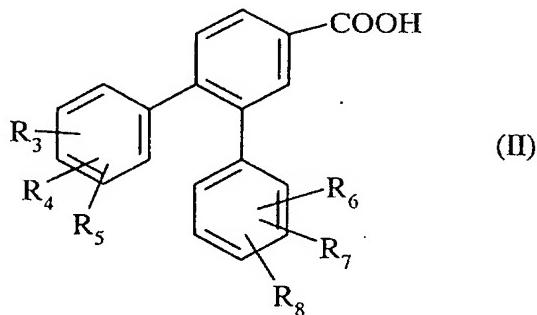
Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer les composés préférés qui se définissent par les valeurs suivantes des substituants :

- R₁ représente un atome d'hydrogène ; et/ou
- R₂ représente un groupe choisi parmi pipéridin-1-yle, pyrrolidin-1-yle, cyclohexyle, spiro[5.5]undécanyle, 1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yle ; et/ou
- au moins l'un des substituants R₃, R₄, R₅ représente un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle ; et/ou
- au moins l'un des substituants R₆, R₇, R₈ représente un atome d'halogène.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I). Ce procédé est caractérisé en ce qu'on traite un dérivé fonctionnel de l'acide terphénylique de formule :

25

30



35

dans laquelle R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ sont tels que définis pour (I) avec une amine de formule HNR₁R₂ (III) dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis pour (I). Eventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en l'un de ses sels et/ou solvats.

Comme dérivé fonctionnel de l'acide (II) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkylique en C₁-C₄ dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de *p*-nitrophényle ou l'acide libre opportunément activé, par exemple, avec le N,N-dicyclohexylcarbodiimide ou avec l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium (BOP).

Ainsi dans le procédé selon l'invention, on peut faire réagir le chlorure de l'acide pyrazole-3-carboxylique, obtenu par réaction du chlorure de thionyle sur l'acide de formule (II), avec une amine HNR₁R₂, dans un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme par exemple), un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple) ou un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante, en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, la N-méthylmorpholine ou la pyridine.

Une variante consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (II) par réaction du chloroformiate d'éthyle avec l'acide de formule (II), en présence d'une base telle que la triéthylamine, et à le faire réagir avec une amine HNR₁R₂, dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

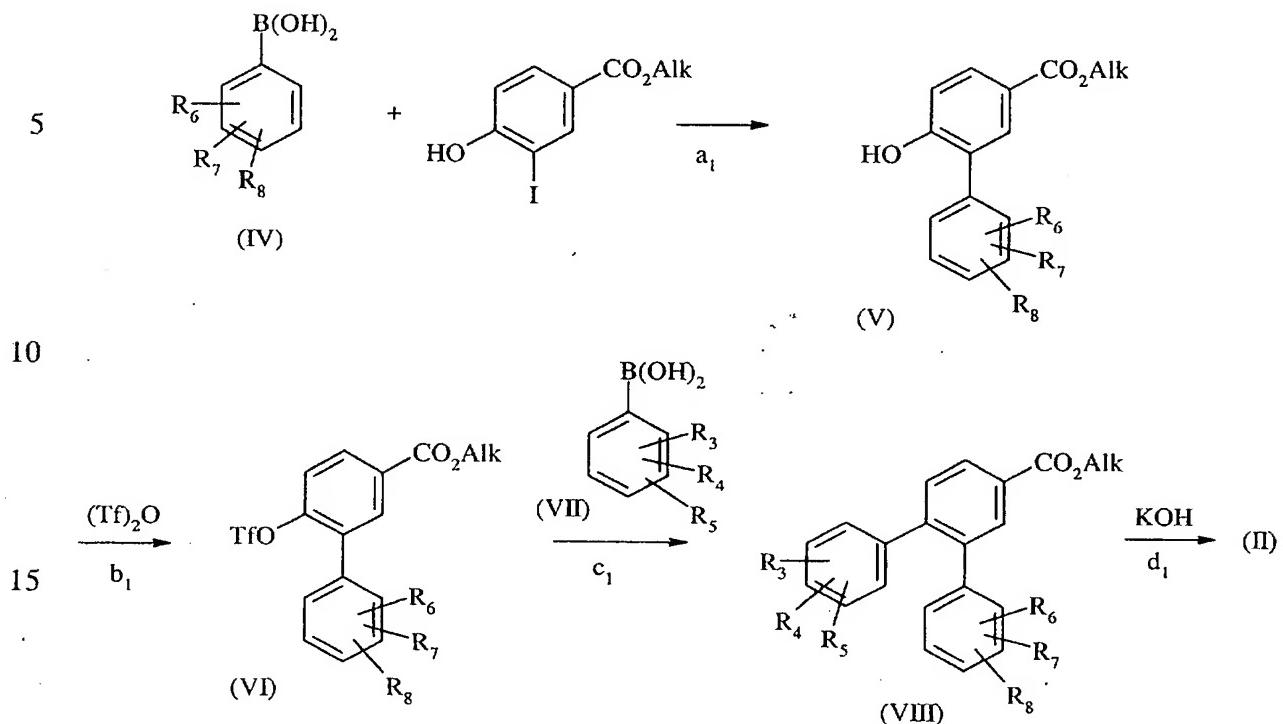
Les acides de formule (II) peuvent être préparés selon le schéma ci-après :

25

30

35

SCHEMA I



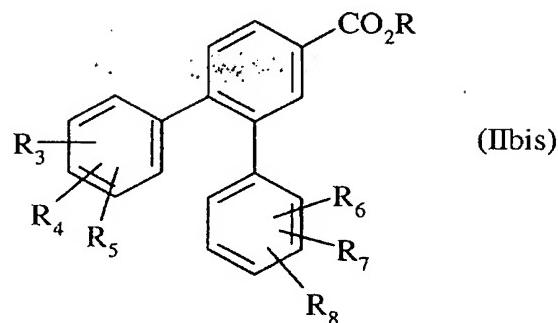
Alk = (C₁-C₄)alkyle

20 A l'étape a₁, la réaction de l'organoborate de formule (IV) avec un ester de l'acide 4-hydroxy-3-iodobenzoïque est effectuée selon Farmaco Ed. Sci., 1958, 13, 121 en utilisant les conditions décrites par Suzuki dans Helv. Chim. Acta, 1992, 75, 855.

25 A l'étape b₁, on fait agir l'anhydride triflique ((Tf)₂O) dans la pyridine pour préparer le composé de formule (VI). Ce composé est couplé, à l'étape c₁ avec un organoborane de formule (VII) selon les conditions décrites dans J. Org. Chem., 1992, 57, 379.

L'ester de terphényle ainsi formé est ensuite saponifié par des méthodes connues, par exemple en présence de potasse, pour conduire à l'acide de formule (II).

30 Les acides de formule (II) et leurs esters de formule (VIII) sont nouveaux et constituent un aspect ultérieur de l'invention. Ainsi, la présente invention a également pour objet les composés de formule :



dans laquelle R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ sont tels que définis pour (I) et R représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle.

10 Les amines HNR₁R₂ (III) sont connues ou préparées par des méthodes connues, on peut citer par exemple : Chem. Ber., 1986, 119, 1413-1423.

15 Les composés de formule (I) possèdent une très bonne affinité *in vitro* (IC₅₀ ≤ 10⁻⁷M) pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁, dans les conditions expérimentales décrites par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Letters, 1994, 350, 240-244).

La nature antagoniste des composés de formule (I) a été démontrée par les résultats obtenus dans les modèles de l'inhibition de l'adénylate-cyclase comme décrits dans M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, 871-878.

20 La toxicité des composés de formule (I) est compatible avec leur utilisation en tant que médicament.

25 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I), ou de l'un de ses sels, solvats ou hydrates pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés à traiter les maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁.

Par exemple et de manière non limitative, les composés de formule (I) sont utiles comme médicaments psychotropes, notamment pour le traitement des désordres psychiatriques incluant l'anxiété, la dépression, les troubles de l'humeur, l'insomnie, les troubles délirants, les troubles obsessionnels, les psychoses en général, la schizophrénie, ainsi que pour le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes, notamment dans le cas d'un abus d'une substance et/ou de dépendance à une substance, y compris la dépendance alcoolique et la dépendance nicotinique.

30 Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments pour le traitement de la migraine, du stress, des maladies d'origine psychosomatique, des crises d'attaques de panique, de l'épilepsie, des troubles du

mouvement, en particulier des dyskinésies ou de la maladie de Parkinson, des tremblements et de la dystonie.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles mnésiques, des troubles cognitifs, 5 en particulier dans le traitement des démences séniles, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans le traitement des troubles de l'attention ou de la vigilance. De plus, les composés de formule (I) peuvent être utiles comme neuroprotecteurs, dans le traitement de l'ischémie, des traumatismes crâniens et le traitement des maladies neurodégénératives : incluant la chorée, la chorée de Huntington, le syndrome de 10 Tourrette.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement de la douleur : les douleurs neuropathiques, les douleurs aiguës périphériques, les douleurs chroniques d'origine inflammatoire.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme 15 médicaments dans le traitement des troubles de l'appétit, de l'appétence (pour les sucres, carbohydrates, drogues, alcools ou toute substance appétissante) et/ou des conduites alimentaires, notamment en tant qu'anorexigènes ou pour le traitement de l'obésité ou de la boulimie ainsi que pour le traitement du diabète de type II ou diabète non insulinodépendant. De plus, les composés de formule (I) selon l'invention peuvent 20 être utilisés en tant que médicaments dans le traitement des troubles gastro-intestinaux, des troubles diarrhéiques, des ulcères, des vomissements, des troubles vésicaux et urinaires, des troubles d'origine endocrinienne, des troubles cardio-vasculaires, de l'hypotension, du choc hémorragique, du choc septique, de la cirrhose 25 chronique du foie, de l'asthme, du syndrome de Raynaud, du glaucome, des troubles de la fertilité, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, en particulier autoimmunes et neuroinflammatoires tel que l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite réactionnelle, les maladies entraînant une démyélinisation, la sclérose en plaque, des maladies infectieuses et virales telles que les encéphalites, des accidents 30 vasculaires cérébraux ainsi qu'en tant que médicaments pour la chimiothérapie anticancéreuse et pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré.

Selon la présente invention, les composés de formule (I) sont tout particulièrement utiles pour le traitement des troubles psychotiques, en particulier la schizophrénie ; pour le traitement des troubles de l'appétit et de l'obésité pour le 35 traitement des troubles mnésiques et cognitifs ; pour le traitement de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique, c'est à dire pour le sevrage alcoolique et pour le sevrage tabagique. . .

Selon un de ses aspects, la présente invention est relative à l'utilisation d'un composé de formule (I) de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvats ou hydrates pour le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Le composé selon l'invention est généralement administré en unité de dosage.

5 Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des 10 compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I), un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats.

Le composé de formule (I) ci-dessus et ses sels ou solvats pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kg de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,02 à 15 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,05 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 0,1 à 1000 mg par jour selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement, à savoir prophylactique ou curatif. Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est 20 déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, 25 intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes d'administration 30 topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intra-oculaire et les formes d'administration rectale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif est généralement formulé en unités de dosage contenant de 0,05 à 1000 mg, avantageusement de 0,1 à 500 mg, de préférence de 1 à 200 mg dudit principe actif 35 par unité de dosage pour les administrations quotidiennes.

Dans la présente description, on utilise les abréviations suivantes :

DCM : dichlorométhane
DMF : diméthylformamide
AcOEt : acétate d'éthyle
TA : température ambiante
5 F : point de fusion.

Pour l'interprétation des spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) les abréviations suivantes sont utilisées : s : singulet ; d : doublet ; m : massif : se : singulet élargi ; dd : doublet de doublet.

Préparation 1.1

10 (II bis) : R₃, R₄, R₅ = 4-Cl ; R₆, R₇, R₈ = 2,4-diCl.
4,2",4"-trichloro[1,1' ; 2',1"]terphényl-4'-carboxylate de méthyle.

A) Acide 4-hydroxy-3-iodobenzoïque.

15 On place 30 g d'acide 4-hydroxybenzoïque dans 780 ml d'eau contenant 18 g de soude, on ajoute 49,5 g d'iodure de sodium puis on coule lentement 675 ml d'une solution d'hypochlorite de sodium à 3,5 % et on laisse 13 heures sous agitation à TA. On ajoute 60 ml d'H₂SO₄ concentré puis, après refroidissement, on filtre le précipité formé et on le rince à l'eau. On obtient 32,46 g du composé attendu, F = 163°C.

B) 4-Hydroxy-3-iodobenzoate de méthyle.

20 On place 32,46 g de l'acide obtenu à l'étape précédente dans un mélange contenant 138 ml de méthanol et 10,36 ml d'acide sulfurique concentré et on chauffe à reflux pendant 3 heures et demie. On concentre sous vide le solvant, reprend le résidu par de l'eau déminéralisée et de l'éther éthylique. On neutralise par Na₂CO₃ puis on extrait la phase aqueuse par AcOEt. On lave à l'eau, puis par une solution saturée de NaCl. On obtient 32 g du composé attendu.

25 C) 2',4'-Dichloro-6-hydroxy-(1,1'-biphényl)carboxylate de méthyle.

30 On introduit sous argon 5,6 g de 4-hydroxy-3-iodobenzoate de méthyle dans 50 ml de DMF anhydre puis 4,2 g d'acide 2,4-dichlorophényl boronique et 5,54 ml de triéthylamine puis on ajoute 240 mg de tri-*orthotolylphosphine* et on laisse sous argon pendant 1 heure. On ajoute 180 mg d'acétate de palladium puis on chauffe 4heures à 100°C. On rajoute 2 g d'acide 2,4-dichloro-phénylboronique, 5,54 ml de triéthylamine, 120 mg de tri-*orthotolylphosphine* et 180 mg d'acétate de palladium puis on chauffe 8 heures à 100°C. On concentre sous vide, reprend le résidu par AcOEt puis on lave par une solution de NH₄OH à 10 %. On extrait par AcOEt, lave à l'eau puis une solution saturée de NaCl. Le résidu est séché puis chromatographié sur silice en éluant par un mélange cyclohexane/AcOEt (82/18 ; v/v) pour obtenir 3,4 g du composé attendu.

D) 2',4'-Dichloro-6-((trifluorométhylsulfonyl)oxy)(1,1'-biphényl)-3-carboxylate de méthyle.

On place 3,27 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 150 ml de pyridine, on refroidit le milieu entre 0°C et 5°C et coule goutte à goutte 2,8 ml d'anhydride triflique. On maintient sous agitation à TA pendant une nuit puis on concentre à sec. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange cyclohexane/AcOEt (90/10 ; v/v) pour obtenir 3,2 g du composé attendu.

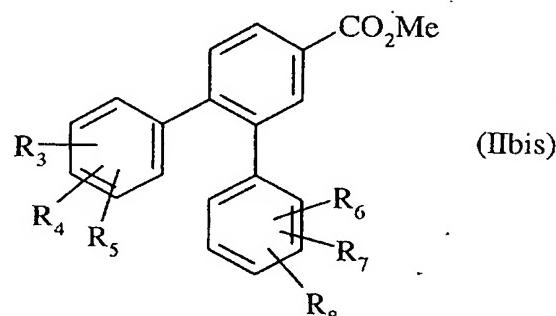
E) 4,2'',4''-trichloro[1,1'; 2',1'']terphényl-4'-carboxylate de méthyle.

On place 3,2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 75 ml de toluène et on ajoute 2,33 g d'acide 4-chlorophénylboronique puis 1,55 g de carbonate de potassium. On laisse sous argon pendant 30 minutes puis on ajoute 1,38 g de tétrakis (triphenylphosphine) palladium et on chauffe le milieu réactionnel entre 80°C et 85°C pendant 3 heures. On laisse une nuit à TA puis on dilue par AcOEt, lave par une solution de Na₂CO₃ à 5 % (2 fois), puis par une solution saturée de NaCl. On sèche, puis le résidu est chromatographié sur silice par un mélange cyclohexane/AcOEt (80/20 ; v/v) pour donner 1,83 g du composé attendu qui cristallise dans l'éther isopropylique, F = 136°C.

En procédant comme décrit ci-dessus, on prépare les esters méthyliques des acides de formule (II) rassemblés dans le tableau ci-après.

20

TABLEAU 1



Préparations	R ₃ , R ₄ , R ₅	R ₆ , R ₇ , R ₈	F°C/RMN
1.2	4-Cl	4-Cl	223°C
1.3	4-F	2,4-diCl	RMN (DMSO-d ₆) δ ppm : 6,9 : m : 4H ; 7,25 : d : 1H ; 7,35 : dd : 1H ; 7,55 : m : 2H ; 7,80 : d : 1H ; 8,00 : dd : 1H ; 13,20 : se : 1H
1.4	4-CF ₃	2,4-diCl	206°C

EXEMPLE 1

4,2",4"-Trichloro-(N-1-pipéridinyl)-[1,1' ; 2',1"]terphényl-4'-carboxamide.

5



A) Acide 4,2",4"-trichloro[1,1' ; 2',1"]terphényl-4'-carboxylique.

On place 1,33 g du composé de la Préparation 1.1 en suspension dans 30 ml d'éthanol, on ajoute 0,95 g de potasse en solution dans 5 ml d'eau et on chauffe à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement à TA, on filtre sur Célite® et on concentre à sec sous vide. Le résidu est repris par 30 ml d'eau puis acidifié à pH = 1 par addition d'HCl 1N. On refroidit le milieu à l'aide d'un bain de glace puis on extrait par AcOEt. On lave à l'eau puis par une solution saturée de NaCl pour obtenir 1,22 g du composé attendu, F = 237°C.

15

B) Chlorure de l'acide 4,2",4"-trichloro[1,1' ; 2',1"]terphényl-4'-carboxylique.

20

On place 500 mg de l'acide obtenu à l'étape précédente, en suspension dans 50 ml de toluène, on ajoute 0,3 ml de chlorure de thionyle et on chauffe à reflux pendant 2 heures. On concentre à 2 reprises le solvant pour obtenir 0,52 g du composé attendu sous forme solide.

C) 4,2",4"-Trichloro-(N-1-pipéridinyl)-[1,1' ; 2',1"]terphényl-4'-carboxamide.

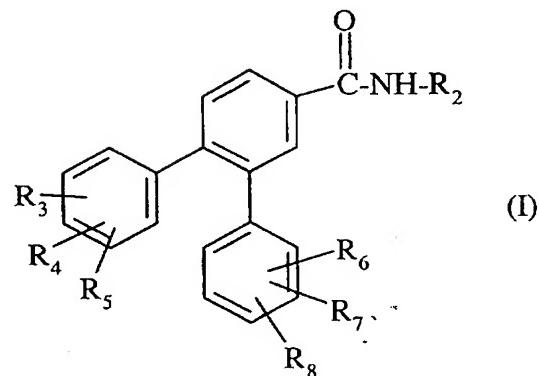
25

On prépare une solution contenant 0,17 ml d'aminopipéridine et 0,22 ml de triéthylamine dans 10 ml de DCM, on refroidit cette solution entre 0°C et 5°C et l'on ajoute goutte à goutte, 0,52 g du chlorure d'acide obtenu à l'étape précédente dans 10 ml de DCM. On laisse 2 jours à + 4°C. On coule sur de l'eau glacée puis on extrait au DCM et lave par une solution de Na₂CO₃ à 5 % puis une solution saturée de NaCl. On sèche puis on chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange toluène/AcOEt (88/12 ; v/v). On obtient 0,3 g du composé attendu, F = 182°C.

30

En procédant selon le mode opératoire de l'Exemple 1, on prépare les composés de l'invention décrits ci-après.

TABLEAU 2



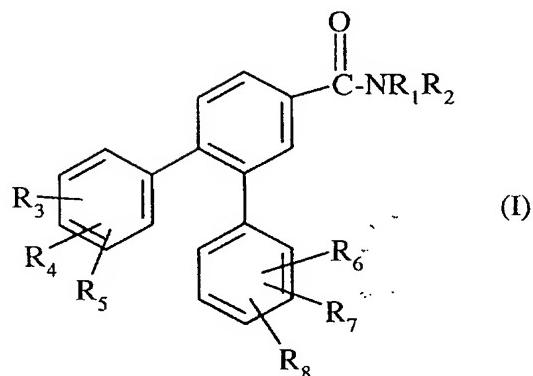
Exemples	R ₂	R ₃ , R ₄ , R ₅	R ₆ , R ₇ , R ₈	F°C
2	-N(cyclohexyl)	4-Cl	4-Cl	233°C
3	Me Me Me (1S) endo	4-Cl	2,4-diCl	98°C
4	-N(cyclobutyl)	4-Cl	2,4-diCl	168°C
5	-N(cyclohexyl)	4-F	2,4-diCl	175°C
6	-N(cyclohexyl)	4-CF ₃	2,4-diCl	177°C

REVENDICATIONS

1. Composés de formule :

5

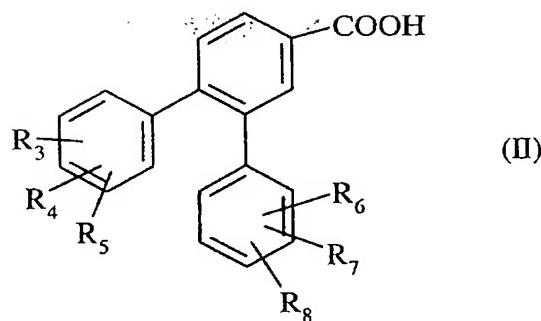
10



dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
 - R₂ représente un groupe NR₉R₁₀ ou un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;
 - R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy ou trifluorométhyle ;
 - R₉ et R₁₀ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
 - ainsi que leurs sels, leur solvats et leurs hydrates.
2. Composés selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle :
- R₁ représente un atome d'hydrogène ; et/ou
 - R₂ représente un groupe choisi parmi pipéridin-1-yle, pyrrolidin-1-yle, cyclohexyle, spiro[5.5]undécanyle, 1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yle ; et/ou
 - au moins l'un des substituants R₃, R₄, R₅ représente un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle ; et/ou
 - au moins l'un des substituants R₆, R₇, R₈ représente un atome d'halogène.
3. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 ou la revendication 2 caractérisé en ce qu'on traite un dérivé fonctionnel de l'acide terphénylique de formule :

5

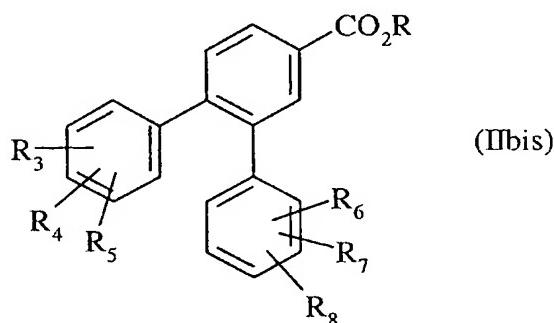


10 dans laquelle R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 avec une amine de formule HNR₁R₂ (III) dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1.

15 4. Composés de formule :

15

20



25 dans laquelle R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 et R représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle.

25

5. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, ou un de ses sels, hydrates ou solvats pharmaceutiquement acceptables.
6. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, ou un de ses sels, hydrates ou solvats pharmaceutiquement acceptables ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 30 7. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de toute maladie dans laquelle le récepteur aux cannabinoïdes CB₁ est impliqué.

35

...

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

I, Charles Edward SITCH BA,

Managing Director of RWS Group Ltd UK Translation Division, of Europa House, Marsham Way, Gerrards Cross, Buckinghamshire, England declare;

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland.
2. That the translator responsible for the attached translation is well acquainted with the French and English languages.
3. That the attached is, to the best of RWS Group Ltd knowledge and belief, a true translation into the English language of the accompanying copy of the specification filed with the application for a patent in France on 11 April 2002 under the number 02/04,567 and the official certificate attached thereto.
4. That I believe that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.



For and on behalf of RWS Group Ltd

The 23rd day of August 2007



P A T E N T

UTILITY CERTIFICATE – CERTIFICATE OF ADDITION

OFFICIAL COPY

The Director-General of the Institut National de la Propriété Industrielle certifies that the attached document is a true copy of an application for industrial property titleright filed at the Institute.

Drawn up in Paris, 15 NOV. 2004

On behalf of the Director-General of the
Institut National de la Propriété Industrielle
The Patent Department Head

[signature]

Martine PLANCHE

REGISTERED OFFICE
INSTITUT 26 bis, rue de Saint-Petersbourg
NATIONAL DE 75800 PARIS cedex 08
LA PROPRIÉTÉ Telephone: 33 (0)1 53 04 53 04
INDUSTRIELLE Fax: 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04 Fax: 01 42 94 86 54

1st filing

PATENT
UTILITY CERTIFICATE
Intellectual Property Code - Book VI

N°.11354*01

REQUEST FOR GRANT 1/2

This form is to be filled in legibly in black ink

DB 540 W / 260899

Reserved for the INPI

SUBMISSION OF DOCUMENTS DATE 11 APR. 2002		1 NAME AND ADDRESS OF THE APPLICANT OR THE REPRESENTATIVE TO WHOM THE CORRESPONDENCE IS TO BE ADDRESSED	
PLACE 99	NATIONAL REGISTRATION No. 02/04,567	SANOFI-SYNTHELABO 174, avenue de France 75013 PARIS	
ASSIGNED BY THE INPI DATE OF FILING ASSIGNED BY THE INPI 11 APR. 2002			
Your file references: (optional) SSL0080/AMS/FR/REX			
Confirmation of filing by fax		<input type="checkbox"/> No. assigned by the INPI to the fax	
2 NATURE OF THE APPLICATION		Tick one of the 4 following boxes	
Patent application		<input checked="" type="checkbox"/>	
Utility certificate application		<input type="checkbox"/>	
Divisional application		<input type="checkbox"/>	
Initial patent application		No.	Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
or initial utility certificate application		No.	Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Conversion of a European patent application		No.	Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Initial application			
3 TITLE OF THE INVENTION (200 characters or spaces maximum)			
Terphenyl derivatives, preparation thereof, compositions containing same.			
4 PRIORITY DECLARATION OR APPLICATION FOR THE BENEFIT OF THE FILING DATE OF A PRIOR FRENCH APPLICATION		Country or organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	No.
		Country or organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	No.
		Country or organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	No.
		<input type="checkbox"/> If there are other priorities, tick the box and use the "continuation" form	
		<input type="checkbox"/> If there are other applicants, tick the box and use the "continuation" form	
5 APPLICANT		SANOFI-SYNTHELABO	
Name or company name		S.A. <input type="text"/>	
Forenames			
Legal form			
SIREN No.			
APE-NAF Code			
Address	Street	174, Avenue de France	
	Postcode and town	75013	PARIS
Country		FRANCE	
Nationality		French	
Telephone No. (optional)		04 67 10 64 16	
Fax No. (optional)		04 67 10 68 89	
E-mail address (optional)			



1st filing

**PATENT
UTILITY CERTIFICATE****REQUEST FOR GRANT 2/2**

Reserved for the INPI

SUBMISSION OF DOCUMENTS

DATE 11 APR. 2002

PLACE 99

NATIONAL REGISTRATION No.

02/04,567

ASSIGNED BY THE INPI

DB 540 W / 260899

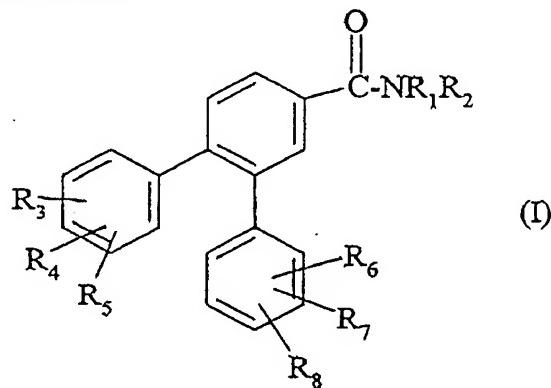
Your file references: <i>(optional)</i>	
6 REPRESENTATIVE	
Name	
Forename	
Firm or Company	
No. of permanent power of attorney and/or contractual arrangement	PG.9395
Address	Street
	Postcode and town
Telephone No. <i>(optional)</i>	
Fax No. <i>(optional)</i>	
E-mail address <i>(optional)</i>	
7 INVENTOR (S)	
The inventors are the applicants	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No In this case, provide a separate designation of the inventor(s)
8 SEARCH REPORT	
Immediate compilation	<input checked="" type="checkbox"/>
Deferred compilation	<input type="checkbox"/>
Fee paid in instalments	Payment in two instalments, for natural persons only <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
9 REDUCTION OF FEES	
	For natural persons only <input type="checkbox"/> Requested for the first time for this invention (attach notice on non-application) <input type="checkbox"/> Requested prior to filing (attach copy of favourable decision for this invention or indicate its reference)
If you used the "continuation" form, give the number of attached pages	
10 SIGNATURE OF THE APPLICANT OR REPRESENTATIVE (name and capacity of the signatory)	
(signature)	
Anne-Marie SEGRETAIN (PG.9395)	
SIGNED FOR THE PREFECTURE OR THE INPI	
(illegible signature)	

1st Filing

- 1 -

The present invention relates to terphenyl derivatives, to their preparation and to pharmaceutical compositions comprising them.

Accordingly the present invention provides
5 compounds of formula:



in which:

- R_1 represents a hydrogen atom or a (C_1-C_4) alkyl group;
- 10 - R_2 represents a group NR_9R_{10} or a nonaromatic C_3-C_{12} carbocyclic radical which is unsubstituted or substituted one or more times by a methyl group;
- R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 and R_8 represent each independently of one another a hydrogen or halogen atom or a (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy or trifluoromethyl group;
- 15 - R_9 and R_{10} together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated or unsaturated heterocyclic radical of 5 to 10 atoms, containing or not containing a second heteroatom selected

1st Filing

- 2 -

from O and N, said radical being unsubstituted or substituted one or more times by a (C₁-C₆)alkyl group;

and their salts, their solvates and their hydrates.

5 The compounds of formula (I) may exist in the form of bases or of addition salts with acids. These salts are advantageously prepared with pharmaceutically acceptable acids, although the salts of other acids useful, for example, for purifying or isolating
10 compounds of formula (I) also form part of the invention.

A (C₁-C₆)alkyl group is a linear or branched radical such as, in particular: methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl,
15 isopentyl, n-hexyl or isohexyl, the methyl group being preferred.

A (C₁-C₆)alkoxy group is a linear or branched radical containing 1 to 6 carbon atoms, the methoxy group being preferred.

20 A halogen atom is a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, fluorine, chlorine or bromine atoms being preferred.

The C₃-C₁₂ nonaromatic carbocyclic radicals comprise monocyclic or polycyclic, fused or bridged
25 radicals. The monocyclic radicals include cycloalkyls, for example, cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl,

cycloheptyl or cyclooctyl, cyclohexyl and cyclopentyl being preferred. The fused dicyclic or tricyclic radicals, bridged or in spiran form, include for example the radicals norbornyl, bornyl, isobornyl,
5 noradamantyl, adamantyl, spiro[5.5]undecanyl and bicyclo[2.2.1]heptanyl, with spiro[5.5]undecanyl and bicyclo[2.2.1]heptanyl being preferred.

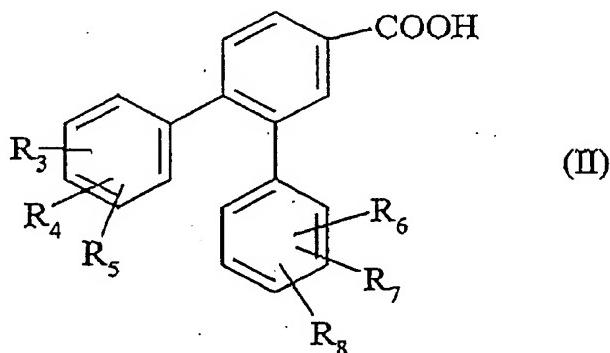
A saturated or unsaturated heterocyclic radical of 5 to 10 atoms, containing or not containing
10 a second heteroatom such as O or N, embraces radicals such as morpholin-4-yl, piperidin-1-yl, piperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl and 3,6-dihydropyridin-1-yl, preference being given to the radicals pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl and morpholin-4-yl.

15 Among the compounds provided by the invention mention may be made of the preferred compounds which are defined by the following values for the substituents:

- R_1 represents a hydrogen atom; and/or
- 20 - R_2 represents a group selected from piperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, cyclohexyl, spiro[5.5]undecanyl and 1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl; and/or
- at least one of the substituents R_3 , R_4 and R_5 represents a halogen atom or a trifluoromethyl group; and/or

- at least one of the substituents R₆, R₇ and R₈ represents a halogen atom.

The present invention further provides a process for preparing compounds of formula (I). This 5 process is characterized in that a functional derivative of terphenylic acid of formula:



in which R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are as defined for (I) is treated with an amine of formula HNR₁R₂ (III) in 10 which R₁ and R₂ are as defined for (I). Optionally the compound thus obtained is converted into one of its salts and/or solvates.

As a functional derivative of the acid (II) it is possible to use the acid chloride, the anhydride, 15 a mixed anhydride, a C₁-C₄ alkyl ester in which the alkyl is linear or branched, an activated ester, for example, the p-nitrophenyl ester or the appropriately activated free acid, activated for example with N,N-dicyclohexylcarbodiimide or with benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate 20 (BOP).

1st Filing

- 5 -

Thus in the process according to the invention the chloride of pyrazol-3-carboxylic acid, obtained by reacting thionyl chloride with the acid of formula (II), can be reacted with an amine HNR_1R_2 in an inert solvent such as a chlorinated solvent (dichloromethane, dichloroethane, or chloroform, for example), an ether (tetrahydrofuran or dioxane, for example) or an amide (N,N -dimethylformamide, for example) under an inert atmosphere at a temperature of between 0°C and the ambient temperature in the presence of a tertiary amine such as triethylamine, N-methylmorpholine or pyridine.

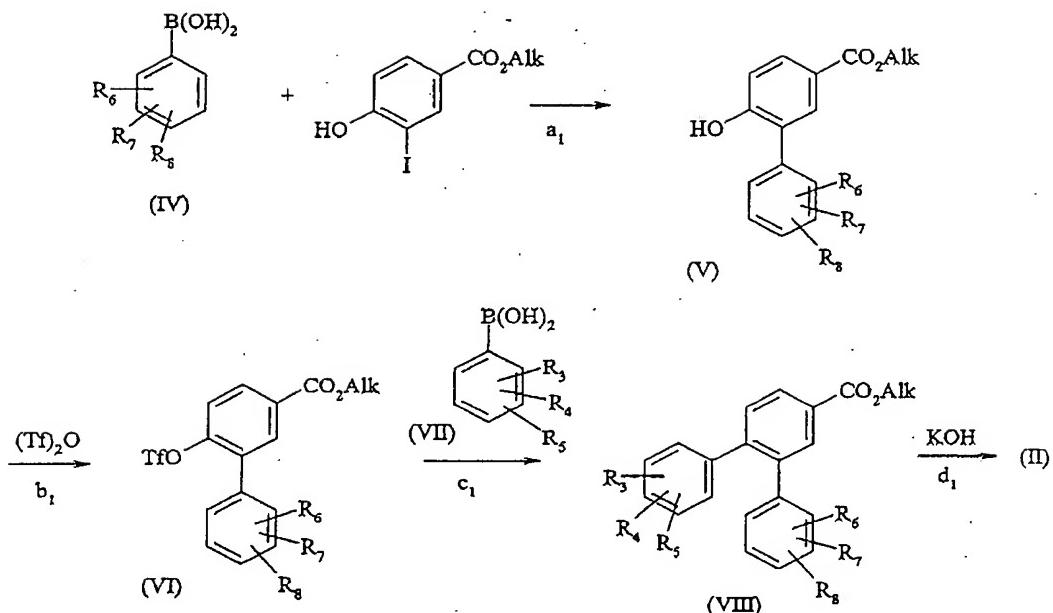
One variant consists in preparing the mixed anhydride of the acid of formula (II) by reacting ethyl chloroformate with the acid of formula (II) in the presence of a base such as triethylamine and in reacting said mixed anhydride with an amine HNR_1R_2 in a solvent such as dichloromethane under an inert atmosphere at ambient temperature in the presence of a base such as triethylamine.

The acids of formula (II) can be prepared in accordance with the following scheme:

1st Filing

- 6 -

SCHEME 1



Alk = (C₁-C₄) alkyl

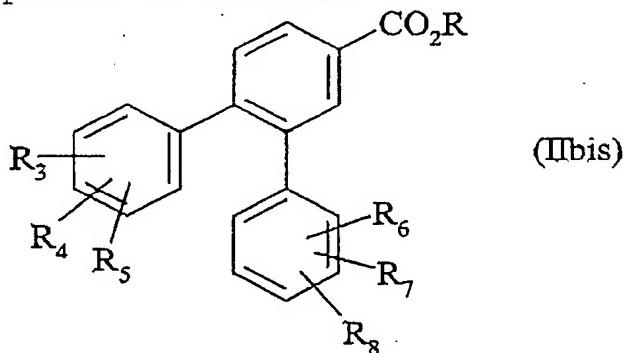
In step a₁ the reaction of the organoborate of formula (IV) with an ester of 4-hydroxy-3-iodobenzoic acid is carried out by the method of Farmaco Ed. Sci., 1958, 13, 121, using the conditions described by Suzuki in Helv. Chem. Acta, 1992, 75, 855.

In step b₁, the product is reacted with triflic anhydride ((Tf)₂O) in pyridine in order to prepare the compound of formula (VI). That compound is coupled in step c₁ with an organoborate of formula (VII) under the conditions described in J. Org. Chem., 1992, 57, 379.

The terphenyl ester thus formed is subsequently hydrolyzed by known methods, in the presence of potassium hydroxide, for example, to give

the acid of formula (II).

The acids of formula (II) and their esters of formula (VIII) are new and constitute a final aspect of the invention. Accordingly, the present invention also provides compounds of formula:



in which R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are as defined for (I) and R represents a hydrogen atom or a (C₁-C₄)alkyl group.

10 The amines HNR₁R₂ (III) are known or are prepared by known methods; by way of example mention may be made of: Chem. Ber. 1986, 119, 1413-1423.

15 The compounds of the formula (I) possess very good *in vitro* affinity ($IC_{50} \leq 10^{-7}$ M) for cannabinoid receptors CB₁, under the experimental conditions described by M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Letters, 1994, 350, 240-244).

20 The antagonist nature of the compounds of formula (I) is demonstrated by the results obtained in adenylate cyclase inhibition models as described in M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther.,

1996, 278, 871-878.

The toxicity of the compounds of formula (I) is compatible with their use as a medicinal product.

In accordance with another of its aspects the 5 present invention provides for the use of a compound of formula (I), or of one of its pharmaceutically acceptable salts, solvates or hydrates, for preparing medicinal products intended for treating diseases involving CB₁ cannabinoid receptors.

10 For example and without limitation, the compounds of formula (I) are useful as psychotropic medicinal products, particularly for treating psychiatric disorders, including anxiety, depression, mood disorders, insomnia, disorders involving delirium, 15 obsessive disorders, psychoses in general, schizophrenia, and also for treating disorders linked to the use of psychotropic substances, particularly in the case of substance abuse and/or substance addiction, including alcohol addiction and nicotine addiction.

20 The compounds of formula (I) according to the invention can be used as medicinal products for treating migraine, stress, diseases of psychosomatic origin, panic attacks, epilepsy, locomotor disorders, especially dyskinesias or Parkinson's disease, shaking 25 and dystonia.

The compounds of formula (I) according to the

1st Filing

- 9 -

invention can also be used as medicinal products in
treating memory disorders, cognitive disorders,
especially in treating senile dementia and Alzheimer's
disease, and also in the treatment of attention
5 disorders or vigilance disorders. In addition the
compounds of formula (I) may be useful as
neuroprotective agents, in treating ischemia and
cranial traumas and in treating neurodegenerative
diseases, including chorea, Huntingdon's chorea and
10 Tourette's syndrome.

The compounds of formula (I) according to the
invention may be used as medicinal products in treating
pain: neuropathic pain, peripheral acute pain, and
chronic pain of inflammatory origin.

15 The compounds of formula (I) according to the
invention may be used as medicinal products in treating
appetite disorders, cravings (for sugars,
carbohydrates, drugs, alcohols or any appetizing
substance) and/or eating disorders, especially as
20 anorexigenic agents or for treating obesity or bulimia,
and also for treating type II diabetes or non-insulin-
dependent diabetes. Moreover, the compounds of formula
(I) according to the invention may be used as medicinal
products in treating gastrointestinal disorders,
25 diarrheic disorders, ulcers, vomiting, urinary and
bladder disorders, disorders of endocrine origin,

1st Filing

- 10 -

cardiovascular disorders, hypotension, hemorrhagic shock, septic shock, chronic cirrhosis of the liver, asthma, Raynaud's syndrome, glaucoma, fertility disorders, inflammatory phenomena, immune system 5 diseases, especially autoimmune and neuroinflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, reactional arthritis, diseases resulting in demyelination, multiple sclerosis, infectious and viral diseases such as encephalitis, cerebrovascular accidents, and as 10 medicinal products for anticancer chemotherapy and for treating Guillain-Barré syndrome.

According to the present invention the compounds of formula (I) are especially useful for treating psychotic disorders, especially schizophrenia; 15 for treating appetite disorders and obesity; for treating memory and cognitive disorders; for treating alcohol addiction and nicotine addiction, in other words for alcohol withdrawal and tobacco withdrawal.

According to one of its aspects the present 20 invention relates to the use of a compound of the formula (I), of its pharmaceutically acceptable salts and of their solvates or hydrates for treating the disorders and diseases indicated above.

The compound according to the invention is 25 generally administered as a dosage unit.

Said dosage units are preferably formulated

in pharmaceutical compositions in which the active principle is mixed with a pharmaceutical excipient.

Thus, according to another of its aspects, the present invention provides pharmaceutical 5 compositions comprising as active principle a compound of formula (I), one of its pharmaceutically acceptable salts or one of their solvates.

The compound of formula (I) above and the pharmaceutically acceptable solvates or salts thereof 10 can be used at daily doses of from 0.01 to 100 mg per kg of body weight of the mammal to be treated, preferably at daily doses of from 0.02 to 50 mg/kg. In humans the dose can vary preferably from 0.05 to 15 4000 mg per day, more particularly from 0.1 to 1000 mg per day, depending on the age of the individual to be treated or on the type of treatment, namely prophylactic or curative. Although these doses are examples of average situations, there may be particular cases where higher or lower doses are appropriate, and 20 such doses also belong to the invention. In accordance with usual practice the dose which is appropriate for each patient is determined by the physician according to the method of administration and the age, weight and response of said patient.

25 In the pharmaceutical compositions of the present invention for oral, sublingual, inhaled,

1st Filing

- 12 -

subcutaneous, intramuscular, intravenous, transdermal, local or rectal administration, the active principle can be administered in unit administration form, as a mixture with conventional pharmaceutical vehicles, to
5 animals and to humans. The suitable unit administration forms comprise oral-route forms such as tablets, gel capsules, powders, granules and oral solutions or suspensions, sublingual and buccal administration forms, aerosols, topical administration forms,
10 implants, subcutaneous, intramuscular, intravenous, intranasal or intraocular administration forms and rectal administration forms.

In the pharmaceutical compositions of the present invention the active principle is generally
15 formulated in dosage units containing from 0.05 to 1000 mg, advantageously from 0.1 to 500 mg, preferably from 1 to 200 mg of said active principle per dosage unit for daily administrations.

In the present description the following
20 abbreviations are used:

DCM: dichloromethane
DMF: dimethylformamide
AcOEt: ethyl acetate
AT: ambient temperature
25 m.p.: melting point.

For interpreting the nuclear magnetic

resonance (NMR) spectra the following abbreviations are used: s: singlet; d: doublet; m: unresolved multiplet; bs: broad singlet; dd: doublet of a doublet.

Preparation 1.1

5 (IIa): R₃, R₄, R₅ = 4-Cl; R₆, R₇, R₈ = 2,4-diCl.

Methyl 4-2",4"-trichloro[1,1';2',1"]terphenyl-4'-carboxylate.

A) 4-Hydroxy-3-iodobenzoic acid.

30 g of 4-hydroxybenzoic acid are placed in
10 780 ml of water containing 18 g of sodium hydroxide,
49.5 g of sodium iodide are added, 675 ml of 3.5%
sodium hypochlorite solution are run in slowly and the
mixture is left with stirring at AT for 13 hours. 60 ml
of concentrated H₂SO₄ are added and then, after cooling,
15 the precipitate formed is filtered off and washed with
water. This gives 32.46 g of the expected compound,
m.p. = 163°C.

B) Methyl 4-hydroxy-3-iodobenzoate.

32.46 g of the acid obtained in the preceding
20 step is placed in a mixture containing 138 ml of
methanol and 10.36 ml of concentrated sulfuric acid and
the mixture is heated at reflux for 3 and a half hours.
The solvent is concentrated under vacuum and the
residue is taken up in demineralized water and ethyl
25 ether. It is neutralized with Na₂CO₃ and then the
aqueous phase is extracted with AcOEt. The extract is

washed with water and then with a saturated NaCl solution. This gives 32 g of the expected compound.

C) Methyl 2',4'-dichloro-6-hydroxy-(1,1'-biphenyl)-carboxylate.

5 5.6 g of methyl 4-hydroxy-3-iodobenzoate are introduced under argon into 50 ml of anhydrous DMF and then 4.2 g of 2,4-dichlorophenylboronic acid and 5.54 ml of triethylamine and then 240 mg of tri-*orthotolylphosphine* are added and the mixture is left
10 under argon for 1 hour. 180 mg of palladium acetate are added and then the mixture is heated at 100°C for 4 hours. 2 g of 2,4-dichlorophenylboronic acid, 5.54 ml of triethylamine, 120 mg of tri-*orthotolylphoshine* and 180 mg of palladium acetate are added and then the
15 mixture is heated at 100°C for 8 hours. It is concentrated under vacuum and the residue is taken up in AcOEt and then washed with 10% NH₄OH solution. Extraction is carried out with AcOEt and the extract is washed with water and then with saturated NaCl
20 solution. The residue is dried and then chromatographed on silica, eluting with a cyclohexane/AcOEt mixture (82/18; v/v), to give 3.4 g of the expected compound.

D) Methyl 2',4'-dichloro-6-((trifluoromethyl-sulfonyl)oxy)(1,1'-biphenyl)-3-carboxylate.

25 3.27 g of the compound obtained in the preceding step are placed in 150 ml of pyridine, the

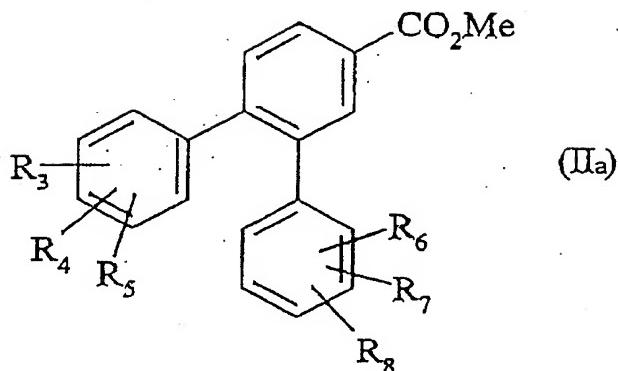
mixture is cooled to between 0°C and 5°C and 2.8 ml of triflic anhydride are run in dropwise. The mixture is maintained with stirring at AT overnight and then concentrated to dryness. The residue is chromatographed
5 on silica, eluting with a cyclohexane/AcOEt mixture (90/10; v/v), to give 3.2 g of the expected compound.

E) Methyl 4,2",4"-trichloro[1,1';2',1"]terphenyl-4'-carboxylate.

3.2 g of the compound obtained in the
10 preceding step are placed in 75 ml of toluene and 2.33 g of 4-chlorophenylboronic acid are added and then 1.55 g of potassium carbonate. The mixture is left under argon for 30 minutes and then 1.38 g of tetrakis(triphenylphosphine)palladium are added and the
15 reaction mixture is heated at between 80°C and 85°C for 3 hours. It is left overnight at AT and then diluted with AcOEt and washed with 5% Na₂CO₃ solution (twice) and then with saturated NaCl solution. It is dried and then the residue is chromatographed on silica with a
20 cyclohexane/AcOEt mixture (80/20; v/v) to give 1.83 g of the expected compound, which crystallizes from isopropyl ether, m.p. = 136°C.

The procedure described above is used to prepare the methyl esters of the acids of formula (II)
25 collated in the table below.

TABLE 1



Preparations	R ₃ , R ₄ , R ₅	R ₆ , R ₇ , R ₈	m.p. °C/NMR
1.2	4-Cl	4-Cl	223°C
1.3	4-F	2,4-diCl	NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 6.9: m: 4H; 7.25: d: 1H; 7.35: dd: 1H; 7.55: m: 2H; 7.80: d: 1H; 8.00: dd: 1H; 13.20: bs: 1H
1.4	4-CF ₃	2,4-diCl	206°C

EXAMPLE 1: Compound I

4,2",4"-Trichloro(N-1-piperidinyl)[1,1';2',1"]-
5 terphenyl-4'carboxamide.

(I): R₁ = H; R₂ = ; R₃, R₄, R₅ = 4-Cl; R₆, R₇, R₈ = 2,4-diCl

A) 4,2",4"-Trichloro[1,1';2',1"]terphenyl-4'-carboxylic acid.

10 1.33 g of the compound from Preparation 1.1 is suspended in 30 ml of ethanol, 0.95 g of potassium hydroxide in solution in 5 ml of water is added and the mixture is heated at reflux for 2 hours. After cooling

to AT it is filtered over Célite® and concentrated to dryness under vacuum. The residue is taken up in 30 ml of water and then acidified to a pH of 1 by adding 1N HCl. The mixture is cooled using an ice bath and then

5 extracted with AcOEt. It is washed with water and then with saturated NaCl solution to give 1.22 g of the expected compound, m.p. = 237°C.

B) 4,2",4"-Trichloro[1,1';2',1"]terphenyl-4'-carboxylic chloride.

10 500 mg of the acid obtained in the preceding step are suspended in 50 ml of toluene, 0.3 ml of thionyl chloride is added and the mixture is heated at reflux for 2 hours. The solvent is concentrated twice to give 0.52 g of the expected compound in solid form.

15 C) 4,2",4"-Trichloro(N-1-piperidinyl)[1,1';2',1"]-terphenyl-4'-carboxamide.

A solution containing 0.17 ml of aminopiperidine and 0.22 ml of triethylamine in 10 ml of DCM is prepared, this solution is cooled to between
20 0°C and 5°C and 0.52 g of the acid chloride obtained in the preceding step in 10 ml of DCM is added dropwise. The mixture is left at +4°C for 2 days. It is poured into ice-water, then extracted with DCM and washed with 5% Na₂CO₃ solution and then with saturated NaCl
25 solution. The extracts are dried and then the residue is chromatographed on silica, eluting with a

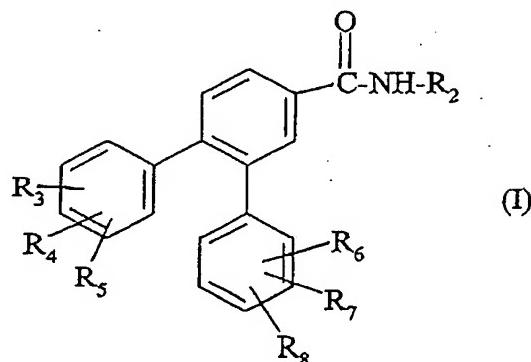
1st Filing

- 18 -

toluene/AcOEt mixture (88/12; v/v). This gives 0.3 g of the expected compound, m.p. = 182°C.

The procedure of Example 1 is used to prepare the compounds of the invention which are described 5 below.

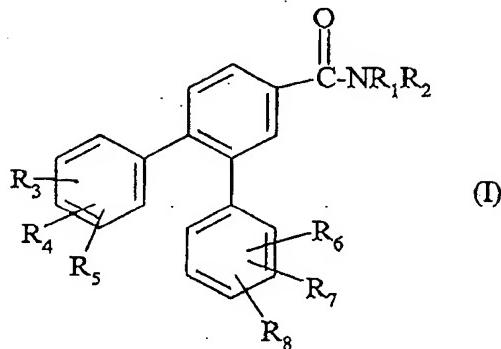
TABLE 2



Examples	R ₂	R ₃ , R ₄ , R ₅	R ₆ , R ₇ , R ₈	m.p.°c
2	-N Cyclohexane	4-Cl	4-Cl	233°C
3	Me Me Me (1S) endo	4-Cl	2,4-diCl	98°C
4	-N Cyclopentane	4-Cl	2,4-diCl	168°C
5	-N Cyclohexane	4-F	2,4-diCl	175°C
6	-N Cyclohexane	4-CF ₃	2,4-diCl	177°C

CLAIMS

1. Compounds of formula:



5 in which:

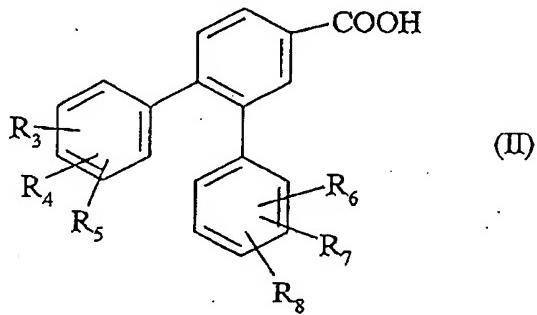
- R_1 represents a hydrogen atom or a (C_1-C_4) alkyl group;
- R_2 represents a group NR_9R_{10} or a nonaromatic C_3-C_{12} carbocyclic radical which is unsubstituted or substituted one or more times by a methyl group;
- R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 and R_8 represent each independently of one another a hydrogen or halogen atom or a (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy or trifluoromethyl group;
- 10 - R_9 and R_{10} together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated or unsaturated heterocyclic radical of 5 to 10 atoms, containing or not containing a second heteroatom selected from O and N, said radical being unsubstituted or substituted one or more times by a (C_1-C_4) alkyl group;
- 15 - R_9 and R_{10} together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated or unsaturated heterocyclic radical of 5 to 10 atoms, containing or not containing a second heteroatom selected from O and N, said radical being unsubstituted or substituted one or more times by a (C_1-C_4) alkyl group;
- 20 - R_9 and R_{10} together with the nitrogen atom to which they are attached form a saturated or unsaturated heterocyclic radical of 5 to 10 atoms, containing or not containing a second heteroatom selected from O and N, said radical being unsubstituted or substituted one or more times by a (C_1-C_4) alkyl group;

and their salts, their solvates and their hydrates.

2. Compounds according to claim 1 of formula (I) in which:

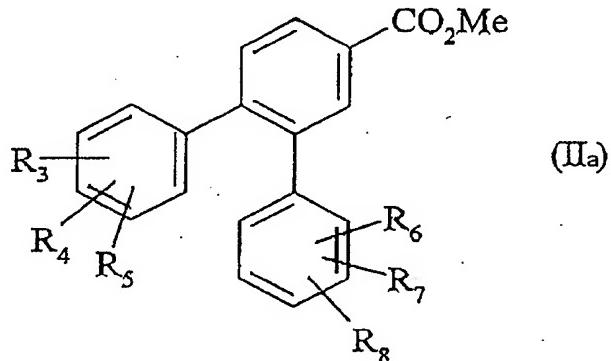
- R_1 represents a hydrogen atom; and/or
- 5 - R_2 represents a group selected from piperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, cyclohexyl, spiro[5.5]undecanyl and 1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl; and/or
- at least one of the substituents R_3 , R_4 and R_5 represents a halogen atom or a trifluoromethyl group; and/or
- 10 - at least one of the substituents R_6 , R_7 and R_8 represents a halogen atom.

3. A process for preparing a compound of formula (I) according to claim 1 or claim 2, characterized in that a functional derivative of terphenylic acid of formula:



in which R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 and R_8 are as defined for a compound of formula (I) in claim 1 is treated with an amine of formula HNR_1R_2 (III) in which R_1 and R_2 are as defined for a compound of formula (I) in claim 1.

4. Compounds of formula:



in which R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ and R₈ are as defined for a compound of formula (I) in claim 1 and R represents a

5 hydrogen atom or a (C₁-C₄)alkyl group.

5. A medicinal product characterized in that it comprises a compound of formula (I) according to either one of claims 1 and 2, or one of its pharmaceutically acceptable salts, hydrates or

10 solvates.

6. A pharmaceutical composition characterized in that it comprises a compound of formula (I) according to either one of claims 1 and 2, or one of its pharmaceutically acceptable salts,

15 hydrates or solvates, and at least one pharmaceutically acceptable excipient.

7. The use of a compound of formula (I) according to either one of claims 1 and 2 for preparing a medicinal product intended for treating any disease

20 involving the CB₁ cannabinoid receptor.